Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm.)

Ueber die Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrachlorphthalein

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Georg Athanassiu
aus Mytilene auf Lesbos
(Griechenland)

KIEL
Buchdruckerei Max Spaeter
1930.

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm.)

Ueber die Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrachlorphthalein

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Georg Athanassiu
aus Mytilene auf Lesbos
(Griechenland)

KIEL
Buchdruckerei Max Spaeter
1930.

Nr. 7.
Rektoratsjahr 1927/28
Referent: Priv.-Doz. Dr. Schellong.
Zum Druck genehmigt:
Prof. Dr. Stertz, Dekan.

Meinen treusorgenden Eltern
zugeeignet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153320_0064

Ueber die Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrachlorphthalein

nach S. M. Rosenthal.

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.

Mit Rücksicht darauf, daß die Leber Ausscheidungsorgan sowohl von körpereigenen wie auch körperfremden Farbstoffen ist, kam man bei der Diagnose von Leberkrankheiten aller Art auf den Gedanken, die Farbstoffelimination zur Prüfung der Leberfunktion sich zunutze zu machen. Diese sogenannte Chromodiagnostik beruht also darauf, daß man dem Körper Farbstoffe injeziert und aus der Fähigkeit der Leber, diese Farbstoffe zu eliminieren, auf ihre Funktionsfähigkeit schließt.

Es ist hier zu berücksichtigen, daß neben der Leber als hauptsächlichem Ausscheidungsorgan auch noch andere Organe in Frage kommen, vor allem die Nieren und der Darmtraktus. Man wird daher bei der Auswahl der Methode darauf achten müssen, daß man für die Funktionsprüfung der Leber solche Farbstoffe wählt, die in erster Linie in die Leber gelangen. Bei den bisherigen Versuchen kamen verschiedene Farbstoffe zur Anwendung. Von ihnen sei zunächst das Methylenblau genannt. Die hierbei zuerst angewandte Methode, den Farbstoff peroral zu geben, hat sich nicht bewährt; dagegen hat sich dieser Farbstoff als feiner Gradmesser für die Chromocholoskopie erwiesen, wenn er subkutan injiziert und mit dem Duodenalsaft entnommen wurde. Untersuchungen mit Methylenblau hat hauptsächlich Rosenthal und v. Falkenhausen angestellt. Nach derselben Methode arbeitete Lepehne mit Indigokarmin. Dieser Farbstoff kommt nach den Ergebnissen Lepehne's aber für selbständige Leberdiagnosen kaum in Betracht. Derselbe Autor machte auch Untersuchungen mit Congorot, desgleichen Adler und Reimann sowie Schellong und Eisler. Dieser Farbstoff konnte aber nicht als sicherer Indikator für die Funktionsfähigkeit der Leber erkannt werden. Sodann ist u. a. von Schellong und Eisler mit Azorubin-S. gearbeitet worden. Dieser Farbstoff hat ähnliche Eigenschaften erwiesen, wie Phenoltetrachlorphthalein, womit sich diese Arbeit beschäftigt. Mit Ph. ist in ausgedehntem Maße von zahlreichen Autoren die Leberfunktion geprüft worden.

Bei den bisherigen Untersuchungen auf dem Gebiete der Leberfunktionsprüfung mit Farbstoffen sind verschiedene Methoden angewandt worden. Man hat den Farbstoff sowohl peroral gegeben wie in die Blutbahn injiziert. Die Kontrolle der Leberfunktion wurde dann wieder in zweifacher Weise durchgeführt, indem man mittels der Duodenalsonde den Duodenalsaft oder aber den Stuhl auf den ausgeschiedenen Farbstoff hin untersuchte.

Gegenüber diesen Methoden hat sich wegen ihrer einfachen Technik die von Rosenthal angegebene sog. Ringprobe, die auf der Untersuchung des Serums beruht, den Vorzug erworben. Die Ringprobe besteht darin, daß man 5 mg des Dinatriumsalzes des Ph. pro Kilogramm Körpergewicht in 7% wässriger Lösung intravenös injiziert. Bei normaler Leberfunktion muß der Farbstoff nach einer Stunde aus der Blutbahn eliminiert sein. Der Nachweis dieser Tatsache geschieht dadurch, daß man in gewissen Zeitabständen einige Kubikzentimeter Serum aus der Blutbahn entnimmt, diese mit 3%iger HCL-Lösung versetzt und dann vorsichtig über eine 5%ige NaOH-Lösung schichtet. Ist in dem Serum noch Farbstoff vorhanden, so bildet sich an der Berührungsstelle der beiden Lösungen je nach der Quantität des Farbstoffes ein blauer bis tiefroter Ring. Man kann den im Serum enthaltenen Farbstoff, wie Rosenthal es ursprünglich getan hat, auch colorimetrisch feststellen. Diese Methode kommt aber für die vorliegenden Untersuchungen nicht in Frage, da es bei der Funktionsprüfung der Leber weniger auf eine exakt quantitative Feststellung ankommt, als auf die Tatsache des Vorhandenseins des Farbstoffes im Serum überhaupt. Je nach der Intensität des Farbstoffes im Serum nennt man die Probe positiv (+), deutlich (++) oder stark positiv (+++). Kunfi hat diese Methode an zahlreichen Fällen nachgeprüft. Inzwischen haben auch andere Autoren, wie Reiche und Bauer, nach der Rosenthalschen Methode gearbeitet.

Um auf Grund der Farbstoffproben eine klinisch verwendbare Diagnose stellen zu können, bedarf es zunächst einer Untersuchung, welche Bedeutung man der Retention des Farbstoffes im Blute zumessen darf, insbesondere inwieweit die Leberzelle ausschließlich beteiligt ist, ferner ob und welche anderen Faktoren mit in Frage kommen. Die Ursachen, die eine Retention des Farbstoffes im Blut bewirken, können verschieden sein. Hier kommt zunächst eine Schädigung des Leberparenchyms selbst in Frage, worauf die klinische Verwertbarkeit der Ph.-Probe hier letzten Endes zurückgeführt werden soll. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß die diesseits sowie jenseits der Leber vorhandenen Farbstoffmengen nicht nur von der Ausscheidungsfähigkeit der Leber, sondern auch von deren sowie anderer Organe Auf-

nahmefähigkeit abhängig sind (Schellong und Eisler). Auf die Bedeutung des reticoloendothelialen Apparates in diesem Zusammenhang soll noch besonders eingegangen werden. Im Falle des positiven Ausfalles der Ph.-Probe darf man deshalb keineswegs ohne weiteres auf eine Schädigung der Leberzelle schließen, zunächst sind vielmehr die beiden anderen, eine Retention verursachenden Möglichkeiten auszuschließen. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß schon aus diesem theoretischen Grunde der klinische Wert der Ph.-Probe zur Leberfunktionsprüfung stark herabgemindert wird.

Ohne daß die Leberzelle selbst irgendwie geschädigt ist, kann eine Retention des Farbstoffes auch infolge einer durch mechanischen Verschluß herbeigeführten Gallenstauung verursacht werden. Dies ist durch Choledochusverschluß bei Tierversuchen nachgewiesen worden. In solchen Fällen des manifesten Ikterus ist es gänzlich unmöglich, allein aus der Ph-Probe irgendwelche Schlüsse auf die Funktionsfähigkeit der Leberzelle zu schließen.

Der dritte Faktor, der stets neben dem vorhergehenden zu berücksichtigen ist, wie bereits angedeutet wurde, „Zustand des reticuloendothelialen Apparates (R E A)." Auch Paschkis weist darauf hin, daß in diesem Zusammenhange mit den besonderen physiologischen Eigenschaften der Reticulum-Zelle gerechnet werden muß. Von den dem REA zugerechneten Elementen ist bekannt, daß sie saure Farbstoffe und andere Kolloide aus dem Blute abzufangen und granulär zu speichern vermögen. Wir hätten sonach in der Leber zwischen Blutbahn und Galle zwei Zellapparate, die Kupffersche Sternzelle und die Leberzelle. Ob der Farbstoff den REA direkt passiert oder nicht, ist bis heute noch nicht nachweisbar, da der Farbstoff mikroskopisch in dem Gewebe nicht zu sehen ist. Schellong und Eisler gelangten aber in Dialyse- und Diffusionsversuchen zu den gleichen Ergebnissen wie Reimann, Adler und Edel, daß nämlich des Ph. wie ein echter kolloidaler saurer Farbstoff aus der Blutbahn primär im REA verschwinden müsse. Sie haben dies durch bereits mitgeteilte Versuche bewiesen. Diese an Kaninchen in vivo vorgenommenen Versuche ergaben nach vorangegangener Tuscheblokade des REA eine verzögerte Farbstoffausscheidung aus dem Blute. Die Verzögerung dauerte 2—3 Stunden. Die histologische Kontrolle der Leber und Milz, die alsbald nach der Injektion vorgenommen wurde, ergab deutliche Tuschespeicherung in den Kupfferschen Sternzellen der Milz, während in der Leber nur einzelne Tuschekörnchen gefunden werden konnten. Eine Verzögerung der Farbstoffausscheidung trat ebenfalls bei Tieren ein, bei denen ein oder zwei Tage vorher eine Milzextirpation vorgenommen worden war. Längere Zeit nach der Splenek-

tomie, etwa 4—6 Monate später dagegen wurde wieder eine normale Farbstoffausscheidung beobachtet. Das Gleiche konnte auch beim Menschen nach Milzextirpation bestätigt werden.

Diese Betrachtungen beweisen wohl hinreichend, daß eine Retention des Farbstoffes im Blute allein noch nicht den Schluß auf eine Schädigung der Leberzelle selbst gestattet.

Unter diesen Gesichtspunkten habe ich außer den oben erwähnten Tierversuchen an einem klinischen Material von über hundert Fällen Untersuchungen angestellt, um den Wert der Ph.-Probe für eine Diagnostik der Leberkrankheiten zu prüfen. Ueber das Ergebnis dieser Arbeiten, namentlich auch über die Beziehungen zwischen dem Gallenfarbstoffwechsel und der Ausscheidung von körperfremdem Farbstoff möchte ich im Folgenden berichten.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Da die Leber, wie in der Einleitung bereits bemerkt, nicht nur Ausscheidungsorgan für körperfremde, sondern auch für körpereigene Farbstoffe ist, war bei den vorliegenden Untersuchungen ein besonderes Augenmerk darauf zu richten, welche Beziehungen zwischen dem Ph. und dem Gallenfarbstoff bei ihrer beiderseitigen Eliminierung durch die Leber bestehen. Bauer behauptet nämlich, daß insofern ein Zusammenhang bestehe, als bei einer durch anormalen Gallenfarbstoffwechsel bedingten Erhöhung des Bilirubingehalts im Serum auch eine erhöhte Retention des Ph. eintrete. Ich habe daher meine sämtlichen Fälle auch auf den Bilirubingehalt des Serums geprüft.

Gruppe I.

Von den von mir untersuchten Fällen seien nun zunächst diejenigen angeführt, bei denen es sich um einen manifesten Ikterus handelt. Das mir vorliegende Material umfaßt 24 solcher Fälle, und zwar befinden sich darunter 13 Fälle von Ikterus catarrhalis, 4 Fälle von Ikterus nach Salvarsan, 2 Leberzirrhosen, 2 Fälle von Lebercareinom, hiervon in einem Falle von den Genitalorganen ausgehend mit enormer Lebermetastase (Autopsie), im anderen vom Magen ausgehend, ein Fall von Lues conjenita, 1 Lues hepatis, 1 Aortitis luica. Ich habe hiervon einige besonders instruktiv erscheinende Fälle zur Wiedergabe ausgewählt.

Fall 6:

Helene W., 45 Jahre alt. Diagnose: Ikterus catarrhalis. Leber drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. Milz

etwas vergrößert, gut palpabel. Bilirubinspiegel im Serum: direkt ++, indirekt 11,2 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Bilirubin +, Ubg. vermehrt. Auch bei dieser Patientin wurde die Ph.-Probe zweimal vorgenommen. Bei ansteigendem Ikt. am 16.11.25.: Ringprobe nach drei St. im Serum deutlich +, im Urin +. 7 Wochen später beim Abklingen Ikt. am 15.2.26.: die Leber war noch vergrößert: Gallenfarbstoffe im Urin: Ubg. vermehrt, Ubl. und Bil normal. Bil. im Serum 0,49 mg %. Die Ph.-Probe war ebenfalls schwach +, und zwar im Serum und Urin nach einer St. Die Galaktoseprobe nach Bauer zeigte ebenfalls Zuckerausscheidung von 1,1 gr.%.

Fall 8:

Bernhard Sch., 29 Jahre alt. Diagnose: Ikterus catarrhalis. Leber drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens mit abgerundetem derben Rand palpabel. Milz: nicht palpabel. Wa.: ∅ Bilirubin im Serum direkt ++, indirekt 5,7 mg %. Gallenfarbstoff im Urin: Bil. +, Ubl. +, Ubg. ++. Lävulose-Probe ∅, Galaktose-Probe ebenfalls ∅. Ph.-Probe am 28.11.25.: im Serum nach 5 Stunden schwach +, im Urin nach 4 Stunden +.

Fall 60:

Heinrich Gl., 65 Jahre alt. Diagnose: Ikt. cat. Leber und Milz nicht vergrößert. Bil. im Serum direkt +, indirekt 21,6 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. +, Bil. +, Ubg. vermehrt. Galaktose-Probe ∅, Lävulose-Probe auch ∅. Ph.-Probe am 24.2.26.: im Serum nach 25 Stunden +, im Urin ebenfalls.

Fall 69:

Herta K., 36 Jahre alt. Diagnose: Ikt. Salvarsan. Leber am Rippenbogen palpabel, Milz gut palpabel. Bil. im Serum direkt +, indirekt 3,27 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. +, Bil. +, Ubg. ++, Ph.-Probe am 15.3.26.: im Serum nach 6 Stunden +, im Urin ebenfalls +.

Fall 78:

Marie P., 48 Jahre alt. Diagnose: Ikt. nach Salvarsan. Leber stark vergrößert, gut palpabel, Milz ebenfalls. Bil. im Serum direkt ++, indirekt 12 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. ∅, Bil. schwach +, Ubg. vermehrt. Galaktose-Probe 3,17 g %. Ph.-Probe am 8.9.26.: im Serum nach 22 St. deutlich ++, im Urin nach 27 St. +. Bei dieser Patientin wurde die Galaktose- und Ph.-Probe zweimal ausgeführt, und zwar in Abständen von je 4 Wochen. Beim zweiten Mal war die Ph.-Probe ebenfalls nach drei St. deutlich +. (17.5.26.) Nach Abklingen des Ikt. wurde noch einmal

die Ph.-Probe am 12.6.26. ausgeführt, welche nach einer Stunde schwach + im Serum, während der Bilirubinspiegel im Serum normal (0,62 mg %) war, desgleichen die Gallenfarbstoffe im Urin.

Fall 20:

Johann G., 50 Jahre alt. Diagnose: Leberzirrhose. Leber drei bis vier Querfinger unterhalb des Rippenbogens vergrößert, oberflächlich höckerig; Milz vergrößert, zwei bis drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. Bil. im Serum direkt Spur, indirekt 1.26 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. ∫, Bil. ∫, Ubg. + +. Ascites und Oedöme vorhanden. Galaktose-Probe ∫: Ph.-Probe am 20. 1. 26.: im Serum nach 9 Stunden schwach +, im Urin desgleichen.

Wie man sieht, ist bei diesen diffus-parenchymatösen Erkrankungen die Ph.-Probe immer positiv, weil die geschädigte Leberzelle den Farbstoff weder in normaler Weise aufnehmen noch ausscheiden kann.

Bei Ikterusfällen mit Choledochusverschluß durch Gallenstein kann die stets positiv ausfallende Ph.-Probe lange Zeit positiv bleiben. Ich habe Fälle beobachtet, wo die Ph.-Probe noch nach 31 Stunden positiv war. Diese lange Verzögerung der Farbstoffeliminierung ist ohne weiteres verständlich, denn die Farbstoffe werden in die Blutbahn und in die Lymphgefäße zurückgestaut (Reiche). Infolgedessen ist die Resorption und Exkretion sowohl der körpereigenen wie der körperfremden Farbstoffe durch die Leberzelle gehemmt. Man kann aus diesem Grunde in den Fällen von manifestem Ikterus der Ph.-Probe eine klinische Bedeutung nicht beimessen. Auf eine Schädigung der Leberzelle selbst kann man nur dann mit einiger Sicherheit schließen, wenn die Resorption und Eliminierung des Farbstoffes verzögert ist, obwohl dem Gallenfarbstoffwechsel außerhalb der Leber Hindernisse nicht entgegenstehen.

Von Salvarsanikterus beobachtete Reiche ebenfalls Fälle, bei denen die Ph.-Probe bereits zwei Wochen vor Beginn einer vier Wochen anhaltenden Gelbsucht und noch zwei Wochen nach ihrem Verschwinden stark positiv war. Ich habe ebenfalls Fälle beobachtet, bei denen die Ph.-Probe noch bis in die Rekonvaleszent positiv blieb. Auch fand ich bei einigen Fällen von bereits abklingendem Ikterus, daß der Bilirubingehalt des Serums eine verzögerte direkte Reaktion aufwies, sodaß man eine noch bestehende Leberschädigung annehmen mußte (Schellong). In diesen Fällen fiel jedoch die Ph.-Probe negativ aus.

Außer den erwähnten, von mir untersuchten klinischen Fällen, kann man auch die Leberatrophie und andere

parenchymatöse Lebererkrankungen, z. B. die kardiale Stauungsleber, hierher zählen.

GRUPPE II.

Die zweite Gruppe der von mir untersuchten Fälle umfaßt 33 Fälle mit latentem Ikterus. Im einzelnen sind dies: 6 Fälle von Cholecystitis, 6 perniziöse Anämien, 2 Diabetes, 2 von hämolytischem Ikterus, 2 von Salvarsan-Ikterus, 2 Lungen-Tbc., 2 Scharlach, ferner Arthritis deformans, Pleuritis, Ulkus duodeni, Luische Nephrose, hepatolienale Erkrankung, Magenkatarrh, Aorteninsuffizienz, Myodegeneratio, Mitralinsuffizienz usw.

Während, wie bereits dargelegt, bei den Fällen des manifesten Ikterus die Ph.-Probe stets positiv ausfallen mußte und damit die Bestätigung einer Lebererkrankung lieferte, kann man von einem einheitlichen Ausfall derselben in den Fällen des latenten Ikterus nicht reden. Ich habe in den letzteren Fällen den Ausfall der Ph.-Probe mit dem Bilirubingehalt des Serums in Beziehung gesetzt und konnte hiernach zu einer Einteilung in drei Gruppen gelangen. Eine solche Prüfung ist bei einer positiven Ph.-Probe stets erforderlich, denn mit einer Erhöhung des Bilirubinspiegels ist durchweg auch eine Verzögerung der Farbstoffretention verbunden. Andererseits sagt eine positive Ph.-Probe bei normalem Bilirubinspiegel noch nicht mit Sicherheit, daß eine Leberzellenerkrankung oder eine Leberfunktionsstörung vorliegen müsse. Es besteht dann noch immer die Möglichkeit, daß die Leberfunktion normal ist, jedoch eine Erkrankung des REA vorliegt, der nach neueren Untersuchungen ebenfalls an der Elimination des Farbstoffes aus der Blutbahn beteiligt ist. Man kann zusammenfassend wohl sagen, daß eine Parallelität im Großen Ganzen besteht, wenn auch in einem Falle von hämolytischem Ikterus, bei dem der Bilirubinspiegel bedeutend erhöht war (3,82 mg %), die Ph.-Probe in der ersten Stunde nur schwach positiv ausfiel. Die gemeinsame Verzögerung des injizierten und des Gallenfarbstoffes bei der Ausscheidung ist auch erklärlich, denn bei einer bedeutenden Erhöhung des Bilirubinspiegels wird die Leberzelle nicht in der Lage sein, neben dem vermehrten körpereigenen Farbstoff auch noch den körperfremden zu eliminieren.

Bei der ersten Untergruppe der Fälle der Gruppe II war die Probe in demselben Grade positiv wie der Bilirubingehalt des Serums erhöht war, also eine „entsprechende" Reaktion. Diese Gruppe umfaßt 12 Fälle. Bei den anderen beiden Untergruppen war die Farbstoffretention im Serum teils stärker (5 Fälle) teils schwächer (16 Fälle) als die gleichzeitig festgestellte Erhöhung des Bilirubinspiegels. Diese Unstimmigkeit, die demnach bei der Mehrzahl der Fälle zu beobachten

war, wird auch in der Literatur bestätigt. Schellong glaubt daher mit Recht, daß man im Falle einer Hyperbilirubinämie aus dem negativen oder schwach positiven Ausfall der Ph.-Probe keine Schlüsse ziehen dürfe, da das sich aus der Prüfung des Gallenfarbstoffwechsels ergebende Symptom zu wertvoll sei, als daß man es unbeachtet lassen dürfe. Auch Paschkis erwähnt bei der Besprechung der negativen Ausfälle der Ph.-Probe, daß sich in der von ihm herangezogenen Literatur zahlreiche Fälle fänden, insbesondere von perniziöser Anämie, sowie hämolytischem Ikterus, bei denen die Ph.-Probe negativ ausgefallen sei. Auch Bauer betont diese Unstimmigkeit und hebt sie besonders für die Fälle des hämolytischen Ikterus hervor.

Zur Erläuterung führe ich einige meiner Fälle an, die aus den drei Untergruppen entnommen sind.

Untergruppe I.

Fall 23:

Heinrich Sch., 15 Jahre alt. Diagnose: Ulkus duodeni (Cholecystitis). Leber nicht vergrößert. Milz ebenfalls nicht palpabel. Bil. im Serum direkt —, indirekt 0.98 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin normal: Ubl. —. Bil. —. Ubg. nicht vermehrt. Ph.-Probe am 21. 1. 26.: im Serum nach 1 Stunde schwach positiv, im Urin nach drei Stunden noch deutlich +.

Fall 58:

Heinrich H., 45 Jahre alt. Diagnose: Verdacht auf Cholecystitis (Subacidität). Leber leicht vergrößert) 1 bis 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens). Milz nicht vergrößert. Bil. im Serum direkt —, indirekt 0.71 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. +, Bil. —. Ubg. +. Lävuloseprobe —. Galaktoseprobe 0,73 g %. Ph.-Probe am 24.2.26.: im Serum nach 1 Stunde +, nach 2 Stunden fraglich: im Urin nach 2 Stunden +.

Untergruppe II.

Fall 7:

Gustav S., 18 Jahre alt. Diagnose: Hepatolienale Erkrankung (Banti?) Leber palpabel, kaum vergrößert. Milz palpabel. Bil. im Serum direkt —, indirekt 0.65 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. +. Bil. —. Ubg. vermehrt. Galaktoseprobe 1.75 g %. Lävulose 0.32 g %. Ph.-Probe am 30.2.25. im Serum noch nach 3 Stunden schwach +, im Urin desgleichen. Patient behauptet, er habe seit 2 Jahren Schmerzen im Leibe, und zwar im rechten und linken Epigastrium. Zur Zeit der Untersuchung Durchfälle und leichte Temperaturen.

Fall 38:

Wilhelm D., 44 Jahre alt. Diagnose: Lues hepatis und Nephrose. Hepar lobatum, nicht vergrößert, Milz ebenfalls palpabel. Bil. im Serum direkt Ø, indirekt 0,409 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. und Ubg. leicht vermehrt. Bil. Ø. Lävulose- und Galaktoseprobe fiel negativ aus. Ph.-Probe am 7.5.26.: im Serum nach 1 Stunde deutlich +, im Urin nach 2½ Stunden +.

Untergruppe III.

Fall 24:

Ernst G., 30 Jahre alt. Diagnose: Magenkatarrh. Ausdruck einer chronischen Cholangitis (geringer Ikterus). Leber nicht vergrößert. Milz desgleichen. Bil. im Serum direkt Spur, indirekt 2,10 mg %. Gallenfarbstoffe nicht untersucht. Ph.-Probe nach 1 Stunde Ø im Serum, im Urin nach einer Stunde positiv. (22.1.26.)

Fall 30:

Ludwig St. 47 Jahre alt. Diagnose: Aorteninsuffizienz, Myodegeneratio. Leber drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel. Milz etwas vergrößert, nicht palpabel. Bil. im Serum direkt Ø, indirekt 1,4 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. +, Bil. Ø, Ubg. vermehrt. Ph.-Probe am 10.2.26.: im Serum nach 1 Stunde nur schwach +, im Urin nach 2 Stunden schwach +.

Fall 17:

August B., 43 Jahre alt. Diagnose: Perniziöse Anämie. Leber etwas vergrößert zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens; Milz nicht vergrößert. Bil. im Serum direkt Ø, indirekt 1,3 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. und Bil. Ø, Ubg. vermehrt. Ph.-Probe am 12.1.26.: im Serum nach 1 Stunde Ø, im Urin desgleichen.

Die Farbstoffelimination ist, wie die obigen Fälle zeigen, oft von dem Grade des latenten Ikterus abhängig (Bauer). Man kann jedoch den Grundsatz der Parallelität zwischen Ikterus und Retention des körperfremden Farbstoffes, der für die manifest-ikterischen Fälle aufgestellt wurde, hier nicht durchweg zur Anwendung bringen. Die Farbstoffproben mit Ph. können vielmehr in den latent-ikterischen Fällen durchaus schwach, aber auch negativ ausfallen.

Gruppe III.

In der Einleitung wurde bereits bemerkt, daß wir aus den Ergebnissen der Tierversuche zu der Annahme gelangten, daß die Beteiligung des REA, bei der Farbstoffelimination

eine Rolle spielt. Es ist daher von Bedeutung, für die vorliegende Arbeit die infektiösen Erkrankungen, bei denen sowohl wegen der Antikörperbildung und der Phagozytose als auch wegen einer direkten Schädigung der REA-Zellen das rektikulo-endothiale System in Mitleidenschaft gezogen wird, in unsere Untersuchungen hineinzuziehen. In der Tat führt die experimentelle Tuschespeicherung oder Milzextirpation in einem derartigen Ausmaße zu einer Farbstoffretention, daß die sich demzufolge ergebende positive bzw. stark positive Ph.-Probe als Sympton einer Leberfunktionsstörung bewertet werden müßte. Hier beweist aber unter Umständen der normale Bilirubinspiegel des Serums sowie eine normale Gallenfarbstoffausscheidung im Urin, daß es sich um eine Schädigung des Leberparenchyms nicht handeln kann. Im übrigen ist auf die bei Schellong angeführte Literatur zu verweisen. Erwähnt sei noch das umfangreiche Material von Reiche; er fand bei 21 von 25 Pneumoniefällen bei Typhuskranken, bei 10 von 11 Scharlachfällen einen positiven Ausfall der Ph.-Probe. Auch Reimann, Adler und Edel stellten bei sämtlichen Infektionsfällen eine Farbstoffretention im Serum fest. Die von mir untersuchten Infektionsfälle von Lungentuberkulose, sowie zwei Fälle von Scharlach zeigen oft noch nach drei Stunden einen positiven Ausfall der Ph.-Probe, und zwar auch noch im fieberfreien Stadium, bei normalen Bilirubingehalt des Serums und normaler Gallenfarbstoffausscheidung im Harn.

Folgende Fälle mögen als Beispiel dienen:

Fall 51:

Wilhelm M., 20 Jahre alt. Diagnose: Lungentuberkulose linksseitiger Pneumothorax. Leber und Milz nicht vergrößert. Bil. im Serum direkt $\not\subset$, indirekt 0.81. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. und Bil. $\not\subset$, Ubg. nicht vermehrt. Ph.-Probe am 15.2.26. im Serum nach 2 Stunden schwach +, im Urin nach 3 Stunden +.

Fall 26:

Heinrich U., 53 Jahre alt. Diagnose: Miliartuberkulose. Leber zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens vergrößert. Milz ebenfalls vergrößert, palpabel. Bil. im Serum direkt $\not\subset$, indirekt 0,5 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. und Bil. $\not\subset$, Ubg. nicht vermehrt (?) Ph.-Probe am 5. 2. 26. im Serum nach 2 Stunden +, im Urin nach drei Stunden +.

Fall 25:

Martha H., 16 Jahre alt. Diagnose: Scharlach. Leber nicht vergrößert, Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel.

Bil. im Serum direkt ∅, indirekt 0,57 mg %. Gallenfarbstoffe im Urin: Ubl. und Bil. ∅, Ubg. vermehrt. Ph.-Probe am 1.2.26.: im Serum und im Urin nach 2 Stunden +.

C. ÜBER DEN KLINISCHEN WERT DER PH.-PROBE.

Es ist nun die Frage, welche Schlüsse man aus den obigen klinischen Fällen auf die klinische Verwertbarkeit der Farbstoff- insbesondere der Ph.-Probe ziehen darf. In der Literatur begegnet man in diesem Punkte einer großen Meinungsverschiedenheit. Während einzelne Autoren die Ph.-Probe klinisch für verwendbar halten, zeigen andere starke Bedenken, sich dieser Ansicht anzuschließen, teils weil die Ph.-Probe gegenüber anderen, bisher verwendeten Proben und Reaktionen nichts Neues bringt, teils weil sie in ihren Ergebnissen noch sehr unsicher und schwankend ist. Man kann indessen die Ph.-Probe nicht in ihrer Gesamtheit einer Beurteilung unterziehen, sondern muß dabei von verschiedenen Gesichtspunkten ausgehen.

Die erste Voraussetzung für die klinische Verwendbarkeit der Ph.-Probe ist ihre absolute Unschädlichkeit. In dieser Beziehung habe ich mehreremale nennenswerte Infiltrate beobachtet, auch kamen gelegentlich geringe Schwellungen an der Injektionsstelle vor. Dieselben Erfahrungen hat auch Paschkis bei seinem Material gemacht. Er erwähnt, daß die benutzte Vene nicht selten thrombosierte. Reiche hat in 500 Fällen nur bei neun Fällen Nebenerscheinungen beobachtet und hält daher die Ph.-Probe für unschädlich. Dagegen berichtet Bauer, daß er durch die zahlreichen Berichte über die Schädlichkeit der Probe sich von Versuchen in größerem Umfange habe abhalten lassen; er selbst habe dagegen nur einmal ein hartnäckiges Infiltrat beobachtet. Man wird hiernach gerade nicht von einer allgemeinen Schädlichkeit der Probe sprechen können. Die berichteten Fälle von Nebenerscheinungen lassen aber gleichwohl erkennen, daß bei ihrer Anwendung eine gewisse Vorsicht am Platze ist.

Die Verwendbarkeit der Ph.-Probe im übrigen kann naturgemäß nur dann vorzugsweise in Frage kommen, wenn sie positiv ist. Doch treten schon hier theoretische Bedenken auf, die zum Teil bereits angedeutet worden sind. Was besagt der positive Ausfall der Probe? Doch lediglich, daß der körperfremde Farbstoff nicht völlig aus dem Blut herausgeschafft wird, weder in den Darmtraktus noch in die Nierenwege noch sonst wohin. Man vermutet natürlich zunächst, daß die Funktion der Leber versagt, da es der Leber im allgemeinen obliegt, Fremdkörper aus dem Blute zu eliminieren. Bei der Ph.-Probe ist jedoch noch nicht einmal die erste Voraus-

setzung, daß nämlich Ph. ausschließlich für die Leber spezifisch ist, mit Sicherheit gegeben. Setzt man aber die Spezifität des Ph. für die Leber voraus, so wird theoretisch ein positiver Ausfall der Probe infolge einer Leberzellenstörung nur dann in vollem Umfange möglich sein, wenn es sich um eine diffuse Schädigung handelt. Darauf wird im einzelnen noch zurückzukommen sein.

Regelmäßig positiv ist die Probe bei manifestem Ikterus. Dies läßt allerdings den Schluß zu, daß der Farbstoff nicht durch die Gallenwege ausgeschieden werden kann, hat aber mit der eigentlichen Leberfunktion zunächst nichts zu tun. In solchen Fällen, insbesondere bei Steinverschluß, sagt also der positive Ausfall nichts Neues. Die Probe kann hier höchstens, da man im allgemeinen von einer Parallelität der Retention mit dem Ikterus sprechen kann, als Indikator für die Gallenstauung benutzt werden (Bauer). Da die Eliminierung des körperfremden Farbstoffes eine normale Gallensekretion zur Voraussetzung hat, wird man auch in solchen Fällen, in denen die Galle aus irgendwelchen Gründen in das Blut zurückgestaut wird, nicht ohne weiteres auf die Beteiligung der Leberzelle schließen dürfen. Zutreffend sagen daher Bauer und Nyiri: „Wir sind daher bei jeglicher Art von manifestem Ikterus außerstande, zu entscheiden, inwieweit die Veränderung des Gallenflusses als solche oder die Störung der Funktion der Leberzelle die Verzögerung der Ausscheidung bewirkt."

Das Gleiche gilt auch für die Fälle des latenten Ikterus. Auch hier wird die Störung der Gallensekretion nicht allein durch den Ausfall der Ph.-Probe nachgewiesen werden können. Besteht aber bereits auf Grund der Aldehyd- und der Diazoreaktion Verdacht, so wird der positive Ausfall der Probe diesen Verdacht lediglich bestätigen können. (Schellong und Eisler.)

Aus dem obigen ergibt sich, daß das eigentliche Gebiet der Leberfunktionsprüfung mittels Chromodiagnostik erst da beginnt, wo wir es mit einer normalen Gallensekretion zu tun haben. Erst wenn letztere Voraussetzung vorliegt, kann man die Fehlerquelle auf die Leber als ganzes begrenzen. Hier ergibt sich indessen wieder eine neue Schwierigkeit, die auch bereits angedeutet ist: die Beteiligung des REA. Mit dieser Frage beschäftigt sich eingehend die Arbeit von Paschkis. Letzterer geht ganz richtig davon aus, daß die Retention des Farbstoffes im Blute theoretisch durch drei Faktoren bedingt sein kann: durch eine Störung der Kupfer'schen Sternzelle und der Leberzelle, sowie durch die Adsorption des Farbstoffes an die Blutkolloide selbst. Geht nun, wenn man die Adsorption an die Blutkolloide ausscheidet, der Farbstoff durch die Sternzelle oder durch die Leberzelle oder durch beides?

Nach dem heutigen Stande der Forschung ist die Frage keineswegs gelöst, denn es ist noch nicht gelungen, eine Speicherung des Farbstoffes histologisch nachzuweisen. Paschkis vermutet allerdings, daß der Farbstoff durch die Leberzelle geht. Er schließt dies daraus, daß bei einer Störung der Sternzelle der REA in seiner Gesamtheit gestört sein müsse, was im Einzelfalle aber nicht erwiesen worden ist. Dieser Schluß ist aber nicht zwingend. Dagegen haben Adler und Reimann vermutet, daß gerade bei Ph. extrahepatale Vorgänge eine Rolle spielen. Auch Bauer und Nyiri erkennen die störende Einwirkung des gehemmten Gallenflußes bei einer Leberfunktionsprüfung an und stellen die Forderung auf, daß eine klinisch verwertbare Funktionsprüfung in weitestem Maße vom latenten und manifesten Ikterus unabhängig sein muß. Sie betonen weiter, daß die Probe vorläufig einen Wert nur bei einer normalen Gallensekretion hat. Nur dann, wenn der Kreislauf der körpereigenen Farbstoffe sich als normal erweist, der der körperfremden aber deutlich als beeinträchtigt erscheint, können wir aus der verzögerten Resorption und Elimination dieser körperfremden Stoffe auf eine Schädigung der Leberzelle selbst zurückschließen. Wenn man zu dieser Einschränkung der Verwendbarkeit der Probe noch durch die eventuelle Beteiligung des REA gegebene Unsicherheit hinzurechnet, so muß die klinische Verwertbarkeit der Probe stark beeinträchtigt werden.

Die diagnostische Unsicherheit ist aber noch eine weit größere, wenn die Probe negativ ausfällt. Man kann sich hier keineswegs auf die Ph.-Probe allein verlassen. Das klinische Material hat Fälle ergeben, wo die nebenher vorgenommenen Reaktionen einen Verdacht auf eine Leberschädigung gerechtfertigt erscheinen ließen. In solchen Fällen sind aber die Hyperbilirubinämie und die Urobilinogenurie zu wertvolle Indikatoren, als daß man der Ph.-Probe allein folgen darf (Schellong und Eisler). Es ist hier weiter zu berücksichtigen, daß man bei einem negativen Ausfall der Probe höchstens das Nichtvorliegen einer diffusen Leberschädigung annehmen darf. Ob und inwieweit aber lokale Schädigungen des Leberparenchyms vorhanden sind, läßt sich solange aus der Probe nicht ersehen, als noch hinreichend genug gesundes Parenchym die Farbstoffelimination bewerkstelligen kann. So berichten Bauer und Nyiri, daß nach Rosenthal die Ph.-Probe erst nach einer Reduktion des Leberparchyms um 12% positiv zu werden beginne. Auch Reiche bestätigt, daß bei Partialerkrankungen der Leber die Probe oft normal, also negativ ausfalle, und daß die Probe lediglich ein Reagens für eine diffuse Schädigung sei.

Aus den angegebenen Gründen komme ich zu dem Endergebnis, daß die Leberfunk-

tionsprüfung mit Phenoltetrachlorphthalein nicht die Erwartungen erfüllt, die man an eine klinisch verwertbare diagnostische Methode stellen muß. Diese Auffassung vertritt neben Bauer und Nyiri sowie Schellong auch Eppinger (Krankheiten der Leber, 1926). So wie die Dinge liegen, wird man auch kaum mit einem weiteren Ausbau der Methode rechnen dürfen. Der Grund hierfür liegt in der Natur der Sache: die Wechselbeziehungen zwischen dem körperfremden und dem körpereigenen Farbstoff sind zu innig verknüpft, als daß man beide voneinander trennen könnte. Dies wäre aber die Voraussetzung, da man sonst nur höchst unsichere Diagnosen, von einer Differentialdiagnose ganz zu schweigen, stellen kann. Es ist aber theoretisch kaum denkbar, daß man ein Spezifikum fände, daß ausschließlich von dem Zustande der Leberzelle abhängig, aber vom Gallenfluß wie auch vom REA völlig unabhängig wäre.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Schittenhelm für die gütige Ueberlassung der Fälle und Herrn Oberarzt Privat-Dozent Dr. Schellong für seine Hilfe in Rat und Tat bei der Durchführung meiner Untersuchungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

LITERATURANGABE.

1. S. M. Rosenthal, Journ. of the Americ. med. assoe 79, 2151. 1922; ref. Kongresszentralblatt 27, 258. 1923.
2. Kunfi, Klin. Wochenschr. 1924 S. 1753
3. Bauer, W. Kl. W. 1926. S. 444.
4. Bauer und Nyiri, Kl. W. 1926, 1833.
5. Saxl und Donath, Wien. Arch. für innere Med. 13. 7. 27.
6. Adler, A. Zeitschr. für d. ges. Exp. Band 46, H. 3/4. S. 371—424, 1925.
7. Adler, H. und Reimann, Zschr. f. d. ges. exp. Med. 1925, 47, S. 617.
8. Adler und Strauss, Zschr. f. d. ges. exp. Med. 44, 1925.
9. Reimann, Adler und Edel, M. Kl. 1926, 1253.
10. Reiche, M. Kl. 1926, 291.
11. Reiche, Klin. Wochenschr. 1927, S. 112.
12. Schellong, Med. Klinik 1926. 1711.
13. Schellong, Leberfunktionsprüfung in Brugsch-Schittenhelms Laboratoriumstechnik, 3 Bände, Berlin—Wien 1927.
14. Schellong, Zeitschr. f. d. exp. Med. Bd. 58, 6. 1928.
15. Schittenhelm, Klin. Wochenschr. 1923. S. 615.
16. Möllendorf, Ergebn. der Pysiologie, 1920.
17. Lepehne, Klin. Wochenschr. 1924, H. 2. S. 73.
18. Lepehne, Münch. med. Wochenschr. 1922, H. 10.
19. Lepehne, Med. Klinik 1925. S. 954.
20. Lepehne, Die Leberfunktionsprüfung, Halle 1923.
21. Pohle, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. H. 48. S. 1404.
22. Tonietti, Dtsch. med. Wochenschr. 1923 H. 28. S. 907.
23. Rosenthal und Falkenhausen, Berl. Klin. Wochenschr. 1921. H. 44 und Klin. Wochenschr. 1922. H. 17.
24. Saxle und Scherf, Wien Klin. Wochenschr. 1922. H. 6.
25. Franke, Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 1. S. 15.
26. Fenstermann, M. m. W. 1926. 853.
27. Fenstermann, M. m. W. 1926. 859.
28. Paschkis, Zeitschr. für die ges. exp. Med. 52, 237, 1927.
29. Walters, zit. Kongreß-Zentralblatt 38, 716, 1925.
30. Hösch, Münch. med. Wochenschr. 1926.
31. Faltischek und Krasse, Wien Klin. Wochenschr. 1927. S. 396.

32. Schmidt, M. B.: 17. Tagung d. Dtsch. pathol. Ges. München 1914.

33. Schittenhelm, Physiologie des riticuloendothelialen Systems im Handbuch der Krankheiten des Blutes. Berlin 1925.

34. Seifert, Klin. Wochenschr. 1922. S. 2374.

35. Wilenski, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 54, 257. 1927.

36. Behrend und Heesch, Med. Klinik 1926. Nr. 20.

37. Fischler, Physiologie und Pathologie der Leber. 2. Auflg. Berlin 1925.

LEBENSLAUF.

Am 1. August 1902 wurde ich, Georg Athanassiu, als Sohn des Herrn Athanassios G. Athanassiu in Vrissa (Mytilene) auf Lesbos in Griechenland geboren. Ich besuchte zunächst das humanistische Gymnasium der Stadt Mytilene und absolvierte dasselbe am 15. Juni 1920. Im Oktober 1920 wurde ich an der Universität Athen an der medizinischen Fakultät immatrikuliert, wo ich drei akademische Jahre lang Medizin studierte und die erste medizinische Prüfung (Teilprüfung) ablegte. Vom Sommer-Semester 1923 bis zum Winter-Semester 1927/28 habe ich an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel studiert, wo ich die ärztliche Vorprüfung am Ende des Sommer-Semesters 1925 und die ärztliche Prüfung am 28. März 1928 bestand. Im Sommer-Semester 1928 wurde ich zum Dr. med. promoviert.